

①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑪ DE 32 29 169 A 1

⑤1 Int. Cl. 3:

A 61 K 31/70

②1 Aktenzeichen: P 32 29 169.8  
②2 Anmeldetag: 5. 8. 82  
④3 Offenlegungstag: 9. 2. 84

B18

DE 32 29 169 A 1

⑦1 Anmelder:

Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik, 7300  
Esslingen, DE

⑦2 Erfinder:

Clercq, Erik de, Prof. Dr.med.; Balzarini, Jan, 3000  
Leuven, BE; Hempel, Bernd, Dr.; Kiefer, Gebhard,  
Dr.; Keppeler, Klaus, 7300 Esslingen, DE

⑤4 Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate als Zytostatika

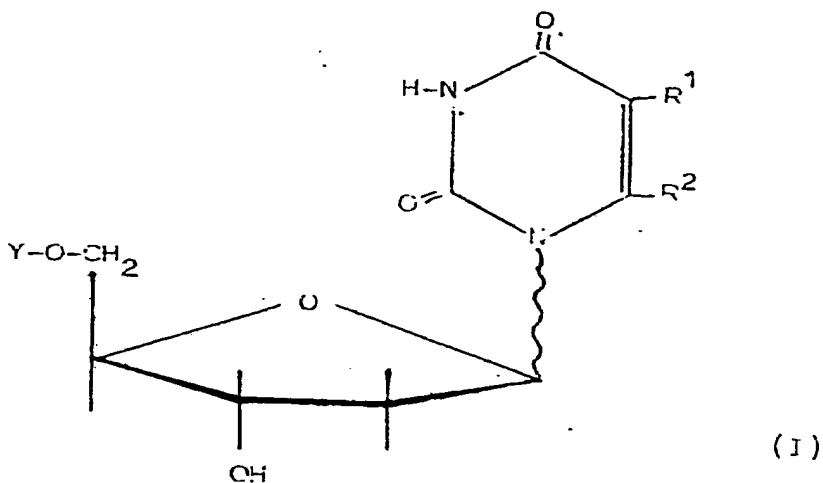
Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren  
Derivate als Zytostatika in Kombination mit Arabinonukleos-  
iden sowie Arzneimittel dieser Zusammensetzung. (32 29 169)

FILE COPY

DE 32 29 169 A 1

Patentsprüche

1. Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate der allgemeinen Formel I



worin

ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2-6 C-Atomen, einen geradkettigen oder verzweigten

(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-Halogenalkyl- oder (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-Halogenalkenyl-

Rest, einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest bedeuten,

R<sup>1</sup> oder Halogen bedeuten,

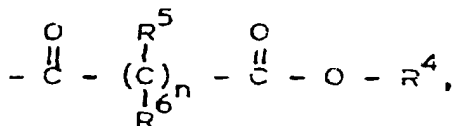
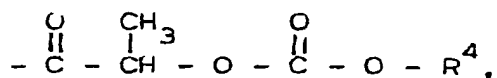
Y -H,

- C(=O) - R<sup>3</sup>,

- C(=O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C(=O) - R<sup>3</sup>, wobei R<sup>3</sup> = (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl,

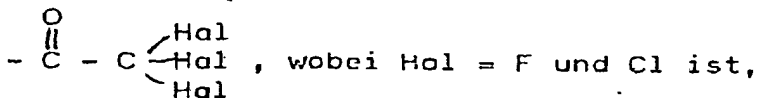
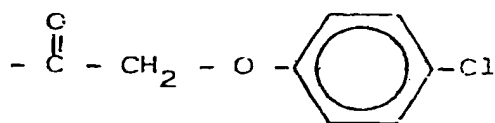
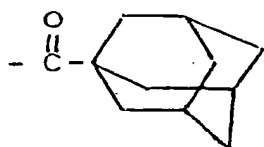
n = 1 - 4 ist,

-2-



wobei  $\text{R}^4 = \text{H}$ , geradkettig oder verzweigt  
( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) - Alkyl ist,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Phenyl-, Benzyl- oder Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sind,  
 $n = 0 - 8$  ist,



bedeuten,

bei der Bekämpfung von malignen Erkrankungen.

2. Verwendung von 5-Alkylprimidinnukleosiden und deren Derivate nach Anspruch 1 zur Potenzierung der Wirkung von zytostatisch wirksamen Arabinonukleosiden.
3. Arzneimittel zur Behandlung von malignen Erkrankungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1.

05.05.02

3229169

-3-

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, enthaltend als Wirkstoffe mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem Arabinonukleosid in einem üblichen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel, gegebenenfalls in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Formulierungsmittel.

00000000

3229169

-4-

Esslingen, den 4.8.1982

ROB U G E N GmbH  
Pharmazeutische Fabrik  
Postfach 266

7300 Esslingen

---

Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren  
Derivate als Zytostatika

---

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate als Zytostatika bei der Bekämpfung von malignen Erkrankungen in Kombination mit Arabinonukleosiden und zur Potenzierung der zytostatischen Wirkung von Arabinonukleosiden sowie Arzneimittel mit zytostatischer Wirkung, welche als Wirkstoffe diese Nukleoside in Kombination enthalten.

Es ist bekannt, daß verschiedene Pyrimidinnukleoside und einige von ihren Derivaten eine zytostatische Wirkung aufweisen (DE - OS 29 18 260, DE - OS 29 20 738, DE - OS 29 30 904, DE - OS 30 10 397, DE - OS 30 10 399, Ungar. Pat. 171 306).

Außerdem ist bekannt, daß einige Arabinonukleoside, z.B. Cytosinarabinosid (AraC) zytostatisch wirksam sind.

Ein Nachteil dieser Verbindungen ist jedoch ihre teilweise hohe Toxizität, so daß der therapeutische Index gering ist und eine Anwendung der Mittel nicht ohne Probleme ist, besonders wenn sie hoch dosiert werden müssen. Weitere Nachteile sind unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.E. Mutagenität und Teratogenität sowie ungünstiges pharmakokinetisches Verhalten.

Es wurden daher immer wieder Versuche unternommen, durch Kombination der bekannten Zytostatika mit anderen zytostatisch wirksamen Stoffen oder gänzlich anderen Wirkstoffen, diese Nachteile zu beseitigen. Die zytostatische Wirkung der Kombination sollte durch Synergismus (Wirkungsaddition oder Potenzierung) bei geringerer Toxizität wesentlich stärker sein als die der Einzelkomponenten.

Untersuchungen mit solchen Kombinationen wurden verschiedentlich beschrieben z.B. in

Arzneim. Forsch. 20 (6), 781 (1970),

Arzneim. Forsch. 22 (7), 1184 (1972),

Arzneim. Forsch. 22 (8), 1421 (1972),

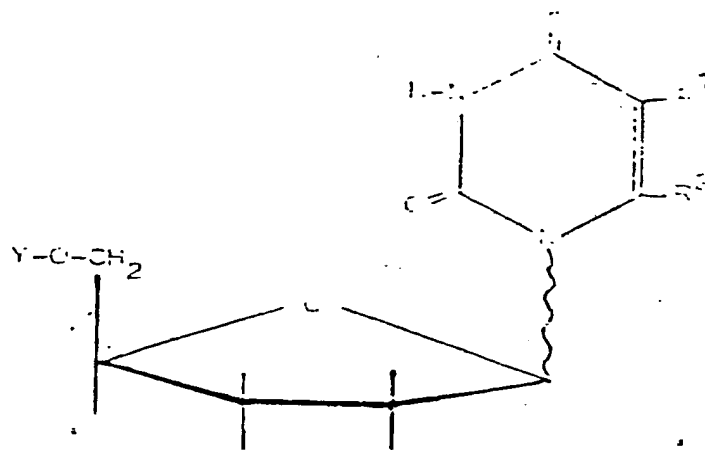
Arzneim. Forsch. 28 (9), 1564 (1978)

oder sind Gegenstand von Patentanmeldungen, z.B.

DE - OS 29 20 738, DE - OS 30 10 397 und DE - OS 29 30 904.

Die bekannten Nachteile der zytostatisch wirksamen Mittel konnten jedoch durch die beschriebenen Kombinationen bisher noch nicht zufriedenstellend beseitigt werden. So sind die Kombinationsmittel beispielsweise immer noch zu wenig wirksam. Die Mittel müssen daher hoch dosiert werden, wodurch der Organismus durch die toxische Wirkung stark belastet wird.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Kombinationen von 5-Alkylpyrimidinnukleosiden und deren Derivate der allgemeinen Formel I

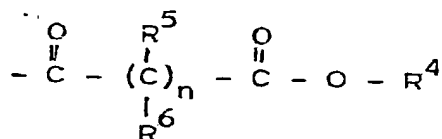
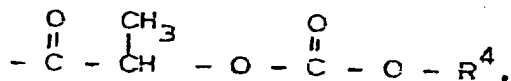
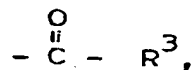


worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2-6 C-Atomen, einen geradkettigen oder verzweigten  $(C_2 - C_6)$ -Halogenalkyl- oder  $(C_2 - C_6)$ -Halogenalkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest bedeuten,

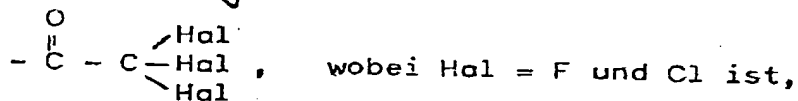
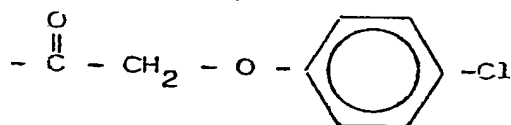
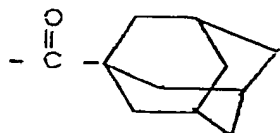
$R^2$  H oder Halogen bedeuten,

Y -H,



wobei  $\text{R}^4 = \text{H}$ , geradkettig oder verzweigt  
( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) - Alkyl ist,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , die gleich oder verschieden sein können,  
ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte  
Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Phenyl-,  
Benzyl- oder Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 6 C-  
Atomen sind,  
 $n = 0 - 8$  ist,



bedeuten,

in Kombination mit Arabinonukleosiden, z.B.  
AraC (Cytosin-arabinosid)

5-Fluor-AraC

5-Chloromercuri-AraC

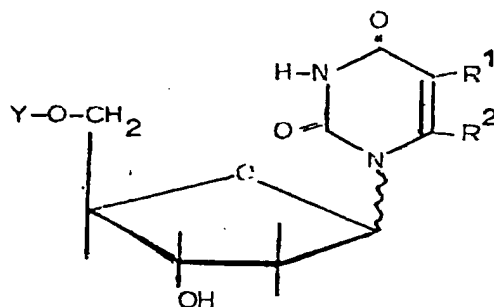
5-Chloro-AraC



ine starke zytostatische Wirkung ausüben, welche die Summe der Wirkungen der Einzelkomponenten weit übertrifft. Die synergistische Wirkung der beiden Komponenten löst sich in vitro, z.B. in Zellkultur an L-1210-Mäuseleukämiezellen nachweisen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind entweder bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. nach DE-PS 1 620 185, DE - OS 30 10 397, DE - Pat.Anm. 31 41 199.

Diese Verbindungen können in der  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Form vorliegen. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:



worin

$R^1$  eine Ethylgruppe und  $R^2$  ein Wasserstoffatom bedeuten und

1. Y für -H

2. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

3. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

4. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

5. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

6. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  und

7. Y für  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Cl}$  steht.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen nach Anspruch 1 in Kombination mit einem Arabinonukleosid können in Form von Pulver, Puder, Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sprays, Pasten, Salben, Cremes, Tabletten und Dragees vorliegen und parenteral (intravenös, intradermal, intramuskulär, intrathecal u.ä.), oral, rektal, intravaginal, intranasal oder lokal verabreicht werden.

Die Zubereitung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt durch Vermischen oder Auflösen der Wirkstoffe zusammen mit oder in pharmazeutisch üblichen verträglichen Hilfs-, Zusatz- und/oder Trägerstoffen, wie z.B. wässrigen oder nichtwässrigen Lösungsmitteln, Stabilisatoren, Emulgatoren, Suspensions-, Dispersions- und Netzmitteln und dgl. sowie geeigneten Additiven und erforderlichenfalls auch Farb- und Aromastoffen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind als Zytostatika zur Behandlung von malignen Erkrankungen vorteilhaft verwendbar. Durch die Kombination der beschriebenen Nukleoside und deren Derivate mit Arabinonukleosiden ergibt sich durch Potenzierung eine starke zytostatische Wirkung, welche die Summe der Wirkungen der Einzelkomponenten weit übertrifft. Die Belastung des Organismus durch toxische Verbindungen sowie unerwünschte Nebenwirkungen können durch die geringere Dosierung herabgesetzt werden. Außerdem lassen sich kleine Mengen hochwirksamer Arzneimittel vorteilhafter verabreichen als größere Gaben schwach wirksamer Mittel.

**Laid Open Publication**  
**DE 32 29 169 A 1**

**File Reference:** P 32 29 169.8  
**Filing Date:** 8.5.82  
**Date of Publication:** 2.9.84

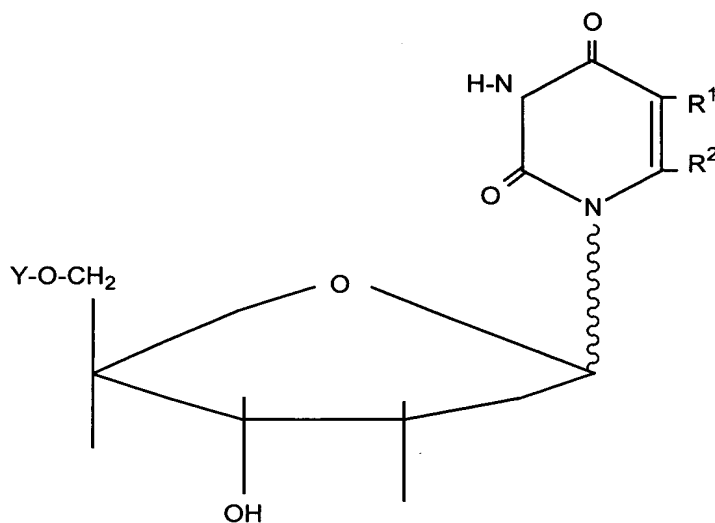
<b>Applicant:</b> Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik 7300 Esslingen, Germany	<b>Inventor:</b> Clercq, Erik de, Prof. Dr. med.; Balzarini, Jan, 3000 Leuven, BE; Hempel, Bernd, Dr.; Kiefer, Gebhard, Dr.; Keppeler, Klaus, 7300 Esslingen, DE
---	---

Use of 5-Alkyl Pyrimidine Nucleosides and Derivatives Thereof as Cytostatic Agents

Use of 5-alkyl pyrimidine nucleosides and derivatives thereof as cytotstatic agents  
in combination with arabino nucleosides and pharmaceutical preparations of said compound (32 29 169)

### Claims

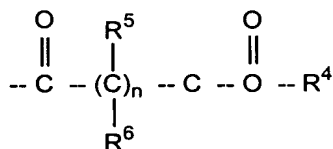
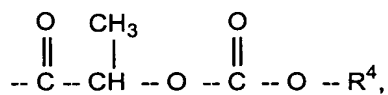
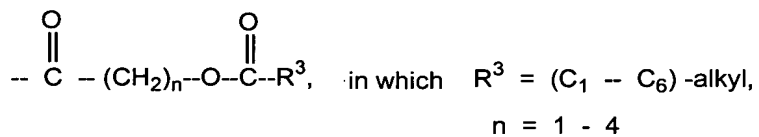
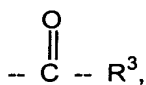
1. Use of 5-alkyl pyrimidine nucleosides and derivatives thereof of general formula I



in which

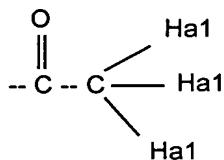
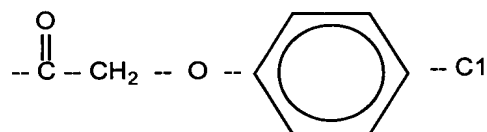
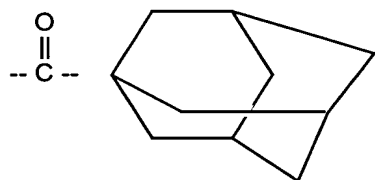
$R^1$  is a hydrogen atom, a halogen atom, a straight or branched alkyl residue with from 1 to 10 C-atoms, a straight or branched alkyl residue with 2-6 C-atoms, a straight chained or branched  $(C_2 - C_6)$ - halogen alkyl - or  $(C_2 - C_6)$  - halogen alkenyl- residue, an optionally substituted phenyl- or benzyl residue,  
 $R^2$  is H or halogen,

$Y$  -- H,



in which  $R^4 = H$ , straight chained or branched  
( $C_1 - C_6$ ) alkyl residue

$R^5$  and  $R^6$ , which may be identical or different, are a hydrogen atom, a straight or branched alkyl group with 1 to 6 C-atoms, a phenyl-, benzyl- or perfluoro alkyl group with 1 to 6 C-atoms,  
 $n = 0 - 8$ ,



, in which  $Ha1 = F$  and  $C1$ ,

in combating malignant diseases.

2. Use of 5-alkyl pyrimidine nucleosides and derivatives thereof according to claim 1 for potentiating the effect of cytostatically active arabino nucleosides.
3. Pharmaceutical preparation for the treatment of malignant diseases, characterized by a concentration of at least one compound according to claim 1.
4. Pharmaceutical preparation according to claim 3, containing as active ingredient at least one compound according to claim 1 in combination with an arabino nucleoside in a common, pharmaceutically acceptable carrier medium or diluent, optionally in combination with a pharmaceutically acceptable formulating agent.



Esslingen, 6.4.1982

ROB U G E N GmbH  
Pharmaceutical Mfg.  
P.O. Box 266

7300 Esslingen

---

Use of 5-Alkyl Pyrimidine Nucleosides and Derivatives Thereof as Cytostatic Agents

---

The present invention relates to the use of 5-alkyl pyrimidine nucleosides and derivatives thereof as cytostatic agents in combating malignant diseases in combination with arabino nucleosides and for potentiating the cytostatic action of arabino nucleosides, as well as cytostatically active pharmaceutical preparations that contain as active ingredient combinations of said nucleosides.

It is known that various pyrimidine nucleosides and several derivatives thereof exhibit cytostatic activity (DE – OS 18 260, DE – OS 29 20 738, DE – OS 29 30 904, DE – OS 20 10 397, DE – OS 30 10 399, Hungarian patent 171 306).

It is also known that some arabino nucleosides, e.g. cytosine arabinoside (AraC) are cytostatically active.

However, a drawback of these compounds lies in part in their high toxicity, resulting in a low therapeutic index, and use of the agents is not without its problems, particularly when they must be prepared in high dosages. Other drawbacks include undesirable side effects, such as, for example, mutagenicity and teratogenicity, in addition to adverse pharmacokinetic properties.

Thus, repeated attempts have been made to eliminate these drawbacks by combining known cytostatic agents with other cytostatically active substances or with entirely different ingredients. The cytostatic activity of the combination should be significantly enhanced due to synergism (additive effects or potentiation) and with lower toxicity than the individual components. Experiments involving such combinations have been variously described, e.g. in

Pharmaceutical Research, 20 (6), 781 (1970),

Pharmaceutical Research, 22 (7), 1184 (1972),

Pharmaceutical Research, 22 (8), 1421 (1972),

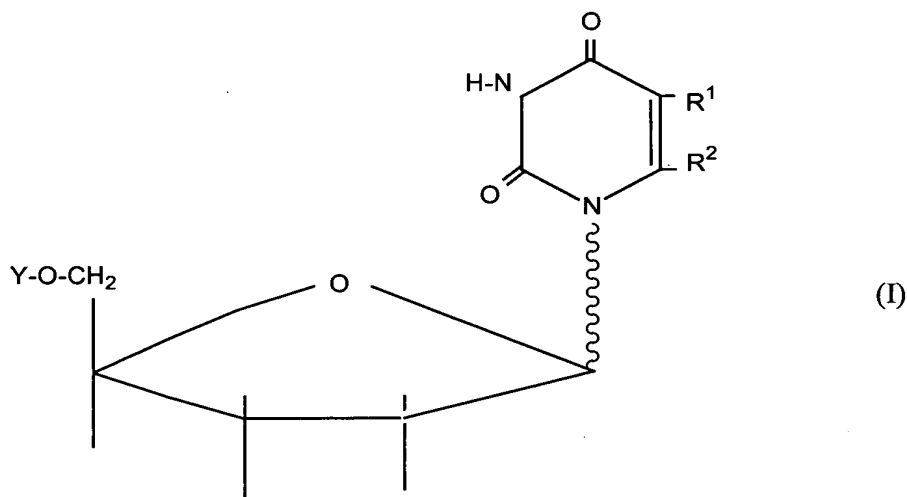
Pharmaceutical Research, 28 (9), 1564 (1978)



or form the subject matter of patent applications, e.g. DE-OS 29 20 736, DE-OS 30 10 397 and DE- OS 29 30 904.

However, the known drawbacks of cytostatically active agents have yet to be satisfactorily eliminated by the combinations described above. Thus, for example, the combined agents continue to lack in potency. It is therefore necessary to provide preparations in high dosages, the toxic effects of which cause severe stress to the organism

It was unexpectedly found that the combinations of 5-alkyl pyrimidine nucleosides according to the present invention and derivatives thereof of general formula I

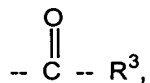


in which

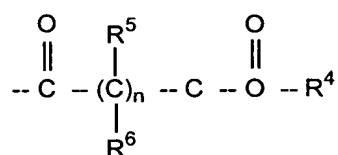
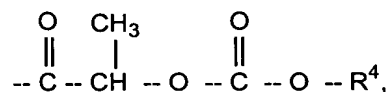
$R^1$  is a hydrogen atom, a halogen atom, a straight or branched alkyl residue with 1 to 10 C-atoms, a straight or branched alkyl residue with 2-6 C-atoms, a straight chained or branched  $(C_2 - C_6)$ - halogen alkyl – or  $(C_2 - C_6)$  – halogen alkenyl-residue, a substituted or unsubstituted phenyl- or benzyl residue,

$R^2$  signifies H or Halogen,

Y -- H,



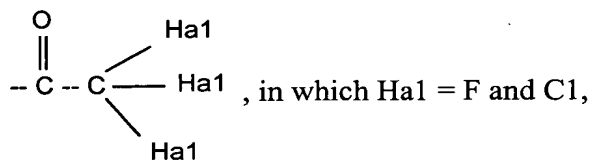
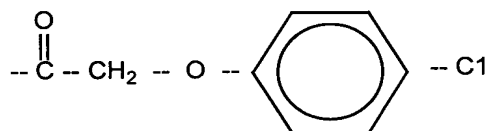
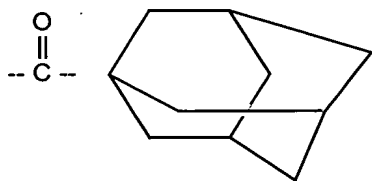
$n = 1 - 4$



in which  $\text{R}^4 = \text{H}$ , straight chained or branched ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) - alkyl.

$\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$ , which may be identical or different, are a hydrogen atom, a straight or branched alkyl group with 1 to 6 C-atoms, a phenyl-, benzyl- or perfluoro alkyl group with 1 to 6 C-atoms,

$n = 0 - 8$ ,



in combination with arabino nucleosides, e.g.

AraC (Cytosine-arabinoside)

5-Fluoro-AraC

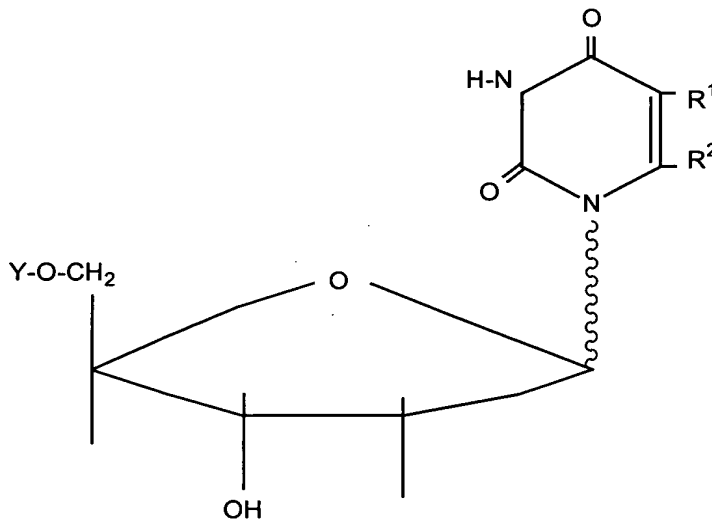
5-Chloromercuri-AraC

5-Chloro-AraC

exert a strong cytostatic effect which far exceeds the sum of effects of the individual components. The synergistic effect of both components may be detected in vitro, e.g. in cell culture of L-1210 – mice leukemia cells.

The compounds of formula I are either known or can be produced in a manner known in the prior art, e.g. per DE-PS 1 620 185, DE – OS 30 10 397, DE - patent application 31 41 199.

Both the  $\alpha$ - and/or  $\beta$ -forms of these compounds may be present. Especially preferred compounds of formula I are:



in which

$R^1$  is an ethyl group and  $R^2$  is a hydrogen atom and

1. Y stands for - H

2. Y stands for  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \end{array} \text{O} - \text{CH}_3$ ,

3. Y stands for  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-- C --} \end{array} \text{CH}_2 \text{--} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C -- O --} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5,$
4. Y stands for  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-- C --} \end{array} (\text{CH}_2)_3 \text{--} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C -- O --} \end{array} \text{CH}_3,$
5. Y stands for  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-- C --} \end{array} (\text{CH}_2)_4 \text{--} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C -- O --} \end{array} \text{CH}_3,$
6. Y stands for  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-- C --} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C --} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C -- O --} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{and}$   
 $\begin{array}{c} | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
7. Y stands for  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-- C --} \end{array} \text{CH}_2 \text{-- O --} \quad \text{-- C1}$

The pharmaceutical preparations according to the present invention containing a concentration of at least one of the compounds according to claim 1 in combination with an arabino nucleoside may occur in the form of powder, pulvis, in suspensions, solutions, emulsions, sprays, pastes, salves, creams, tablettes and dragées, and may be administered parenterally (intravenously, intradermally, intramuscularly, intrathecally amongst others), orally, rectally, intravaginally, intranasally or locally.

The pharmaceuticals according to the present invention are prepared by mixing or dissolving the ingredients together with or in pharmaceutically acceptable excipients, adjuvants or carrier media, such as for example, aqueous or non-aqueous solvents, stabilizers, emulsifying agents, suspensions dispersions or wetting agents and the like, as well as suitable additives and, where necessary, dyes and aromatic substances.

The pharmaceuticals according to the present invention are advantageously used as cytostatic agents in the treatment of malignant diseases. The combination of the above described nucleosides and derivatives thereof together with arabino nucleosides produces through potentiation a strong cytostatic effect which far exceeds the sum of effects of the individual components. Stress on the organism caused by toxic compounds and

undesirable side effects may be reduced through smaller dosages. Moreover, it is more advantageous to administer smaller amounts of highly active pharmaceuticals than it is larger doses of less potent agents.